FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920 — THÈSE — N° _

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Lucien MARX

Né à Paris le 29 août 1887
Ancien externe des hôpitaux de Paris
Interne de l'hôpital de Rothschild

RÉACTION DE WASSERMANN

ET

PALUDISME

Président : M. JEANSELME, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, rue Racine, 15

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	N...
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale	GOSSET
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD WIDAL GILBERT CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU LEJARS HARTMANN
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR COUVELAIRE N.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	BROCA
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN
Clinique oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	LABBE (H.)	MOCQUOT	ROUVIERE
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ(A.)
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	SICARD
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TANON
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	VILLARET
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	ZIMMERN
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Docteur JEANSELME

Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Témoignage de reconnaissance
et de respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur L. ZADOC-KAHN

Chevalier de la Légion d'honneur
Ancien chef de clinique à la Faculté
Médecin-chef de l'Hôpital de Rothschild

Hommage de profonde reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur DELBET

M. le Docteur LAUNOIS (*In memoriam*)

Externat

Monsieur le Professeur JEANSELME
(Hôpital Broca, 1909-1910)

Monsieur le Professeur ACHARD
(Hôpital Necker, 1910-1911)

Monsieur le Professeur BEZANÇON
(Hôpital de la Charité, 1911-1912)

Monsieur le Docteur BABINSKI
(Hôpital de la Pitié, 1912-1913)

Monsieur le Docteur RIST
(Hôpital Laënnec, 1913-1914)

Internat (Hôpital de Rothschild)

MM. les Docteurs L. ZADOC-KAHN, REBLAUD, SCHWAB, G. WEILL, JOSEPH, NISSIM

A Monsieur le Docteur BRUHL

Médecin de l'Hôpital Bichat

A Monsieur le Docteur ZUBER

Ancien chef de Clinique à la Faculté

A Monsieur le Docteur CADENAT

Chirurgien des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur TOURAINE

Chef de clinique à la Faculté

Qui a bien voulu me suggérer l'idée de cette thèse et m'aider de ses conseils. Témoignage de sincère amitié.

RÉACTION DE WASSERMANN

ET

PALUDISME

CHAPITRE PREMIER

Opinions diverses sur la valeur de la réaction de Wassermann

Passés les doutes qui ont marqué son apparition, la réaction de Wassermann, devenue classique, a été, pour beaucoup de médecins, un signe quasi pathognomonique de la syphilis, dont les résultats nettement positifs ou négatifs ne prêtaient guère à discussion. Mais, depuis quelques années surtout, on s'est souvent trouvé en présence de contradictions flagrantes entre le résultat fourni par le laboratoire et les conclusions de l'examen clinique : résultats positifs chez des sujets nettement indemnes d'imprégnation syphilitique, héréditaire ou acquise ; plus fréquemment, réactions négatives chez des syphilitiques avérés ; enfin, réponses contradictoires au sujet de réactions pratiquées sur des échantillons d'un même sérum, dans des laboratoires différents. « La cause de tels mécomptes, dit M. Widal, est due avant tout à la multiplicité des procédés employés pour révéler cette

réaction. » Il n'en est pas moins vrai que nous nous trouvons, actuellement, en présence de trois courants d'opinions. Pour certains, une réaction de Wassermann positive est toujours un signe caractéristique, ou presque tel, de la syphilis. Parfois, au contraire, le praticien est fortement impressionné par les résultats contradictoires, soit entre eux, soit avec la clinique, qui lui sont signalés. « Aussi sa belle confiance s'effrite-t-elle et il en est à se demander si la réaction a ou non une valeur (1). » Enfin, une troisième opinion tend de plus en plus à s'accréditer : celle des médecins qui considèrent la réaction de Wassermann comme un excellent signe diagnostique de syphilis mais qui ne saurait, en aucun cas, permettre à lui seul de poser un diagnostic de certitude.

Tâchons de préciser ces opinions diverses par quelques exemples.

Une communication faite en 1916 à l'Académie de Médecine par MM. Letulle et Bergeron sous ce titre : *La Réaction de Wassermann dans les maladies chroniques*, nous paraît traduire assez nettement la tendance d'esprit des médecins qui sont prêts à faire un diagnostic de syphilis sur la seule constatation d'une réaction positive. La phrase terminale de l'article comporte, il est vrai, quelques réserves : « La vérole, on a de moins en moins le droit d'en douter, est le plus redoutable des facteurs de sclérose et de sénilité de nos organes. Tout autant et peut-être même plus encore que ce que l'on est convenu d'appeler les diathèses constitutionnelles et que tous les reli-

1. Ronchèse.

quats d'infection et d'intoxication, la syphilis est capable de provoquer ces lentes déchéances qui frappent simultanément ou séparément les reins, le foie, le cœur et les vaisseaux, la cervelle et le cerveau. La réaction de Wassermann, pour peu qu'on l'applique méthodiquement chez un grand nombre de « chroniques », apporte à l'appui de cette conception de véhémentes présomptions. C'est à l'anatomie pathologique d'en parfaire la preuve en montrant dans ces désordres organiques la signature connue de la vérole, en y faisant même découvrir toutes les fois qu'il sera possible, le treponème pâle, cause première de l'infection. »

Mais dans le cours même de l'article, on voit quel rôle considérable MM. Letulle et Bergeron accordent à la réaction de Wassermann. Ils passent d'abord en revue les affections chroniques du système nerveux et du résultat, seul, de la réaction déduisent que « plus du tiers de ces invalides du cerveau avait donc une syphilis en évolution active. Depuis longtemps l'anatomie pathologique avait proclamé la prédilection de la vérole pour les vaisseaux cérébraux; la réaction de Wassermann vient ajouter à la précision anatomique sa séduisante donnée physio-pathologique ». Puis les auteurs passent en revue les affections de l'appareil circulatoire. Ils signalent entre autres : 18 cas d'insuffisance ou de rétrécissement mitral avec 6 Wassermann positifs, 1 Wassermann douteux et 11 négatifs; 16 cas de lésions de l'orifice aortique avec 8 Wassermann positifs. Leurs déductions sont les suivantes : « Autrement dit, sur 3 sujets dont l'orifice mitral était atteint, il s'en est

trouvé au moins 1 dont la syphilis était en évolution encore active ; sur 2 sujets dont l'orifice aortique était lésé, il s'en est trouvé au moins 1 dont la vérole était toujours agissante. » Et la conclusion de cet exposé des résultats de la réaction de Wassermann au cours des affections cardio-vasculaires est que : « En résumé, sur 168 malades atteints de lésions chroniques de l'appareil circulatoire, 90, c'est-à-dire plus de la moitié, avaient encore dans le sang des anticorps syphilitiques ». C'est toujours en s'appuyant sur la séro-réaction que MM. Letulle et Bergeron constatant l'apparition de 23 réactions positives, 2 douteuses, et seulement 14 négatives dans 39 cas de cirrhose hypertrophique du foie en déduisent que plus de la moitié de leurs malades étaient des syphilitiques en évolution active. 116 malades atteints d'affections chroniques des reins présentent, 34 d'entre eux un Wassermann positif, 4 un Wassermann douteux et 78 un Wassermann négatif. Conclusion : « Presque le tiers de nos brightiques était en puissance de vérole active. » « En résumé, disent MM. Letulle et Bergeron, sur 608 malades atteints de déchéance organique plus ou moins profonde, invalides du foie, des reins, du cœur, des vaisseaux, du système nerveux, 296 avaient un Wassermann nettement positif et 13 un Wassermann douteux. Nous pouvons donc hardiment affirmer que la syphilis pesait lourdement sur le passé de plus de la moitié d'entre eux, car nous ne devons pas oublier que la réaction de Wassermann ne spécifie pas à coup sûr tous les cas de syphilis : elle en laisse, au contraire, échapper un nombre qui n'est pas négligeable.»

On voit donc que ces auteurs, sur la seule foi d'une réaction de Wassermann positive, rattachent à la syphilis un nombre considérable d'affections chroniques variées ; ils ne font même de réserves que pour les cas où des sérums syphilitiques fournissent des résultats négatifs.

L'opinion plus récemment exprimée par MM. Leredde et Rubinstein est peut-être plus catégorique encore. « On se demande aujourd'hui si une réaction quand elle est pratiquée suivant une technique impeccable peut jamais être positive chez un malade qui n'est pas syphilitique. »

Nous avons dit ensuite qu'un certain nombre de médecins tendaient de plus en plus à considérer la réaction de Wassermann comme trop souvent trompeuse pour être plus qu'un signe tout à fait secondaire de syphilis. A la vérité nous n'avons pas vu de travaux originaux où cette opinion soit nettement mentionnée mais presque tous les exposés récents des méthodes de séro-diagnostic de la syphilis en font part.

Il suffit pour s'en rendre compte de se reporter aux livres ou articles récents qui exposent cette façon de voir tout en ne la partageant pas.

Citons seulement sur ce point, les travaux de Joltrain, Thibierge, Gougerot, de Jong et Martin, Bénard, Ronchèse, etc., etc... Dans son livre sur *les Nouvelles méthodes de séro-diagnostic*, Joltrain dit ceci : « La réaction de Wassermann ne répond pas aujourd'hui à ce qu'on avait tout d'abord pensé d'elle... De nombreux auteurs vont même jusqu'à en discuter la valeur et ces dernières années on a pu

apporter contre elle quelques faits contradictoires qui ont amené la Société de Dermatologie à nommer une commission du Wassermann qui a pour mission d'expliquer certaines divergences d'opinion et de fixer la valeur de la méthode. » De leur côté, MM. de Jong et A. Martin dans leur article *Paludisme et Réaction de Bordet-Wassermann* relatent que certains médecins ayant constaté que cette réaction pouvait être positive dans le paludisme, en dehors de toute atteinte de syphilis, en arrivaient à lui dénier toute valeur.

M. Ravaut s'est montré un des représentants d'une troisième opinion plus éclectique et plus conforme, croyons-nous, aux résultats de l'observation journalière. Il considère la réaction de Wassermann comme un excellent signe de syphilis mais auquel on a voulu trop demander. « Loin de vouloir la discréditer nous voudrions montrer par des exemples précis qu'en voulant lui donner la précision d'une formule mathématique l'on en a faussé le sens et que sa signification devient d'autant plus suspecte qu'on veut la rendre plus absolue » ; et plus loin : « Chez un malade soupçonné de syphilis, la réaction de Wassermann doit être considérée comme un symptôme d'appoint, qui d'accord avec d'autres symptômes peut contribuer à établir le diagnostic de syphilis.

« Chez un malade qui ne présente ni antécédents, ni signes de syphilis, une réaction de Wassermann constamment positive indique de rechercher la syphilis. En dehors de la syphilis la réaction peut être positive et n'ayant pas de valeur absolue, n'autorise pas à elle seule le diagnostic de syphilis. »

CHAPITRE II

Maladies qui, en dehors de la syphilis pourraient déterminer l'apparition de réactions de Wassermann positives. — Le Paludisme.

Il nous a paru intéressant, partant de cette question : une réaction de Wassermann positive implique-t-elle nécessairement l'existence d'une syphilis héréditaire ou acquise, ancienne ou récente, avérée ou latente ? d'envisager spécialement — suivant le conseil du docteur A. Touraine — les rapports de la réaction de Wassermann avec le paludisme, tels qu'ils ont été étudiés par plusieurs chercheurs.

Le paludisme fait partie de toute une série d'affections fort disparates au cours desquelles on a signalé, avec une fréquence variable, des réactions de Wassermann positives chez des sujets exempts, semble-t-il, de toute syphilis. La liste en est longue. Signalons entre autres, d'une part à certaines périodes de leur évolution des maladies aiguës comme la scarlatine, la pneumonie, d'autre part des maladies chroniques comme la tuberculose, le cancer, la lèpre ; des affections cutanées : psoriasis, pityriasis rosé de Gibert, sclérodermie, lupus érythémateux, pellagre, certaines tuberculides ; des maladies exotiques : pian, fièvre récurrente, trypanosomiases, etc...

Enfin on aurait observé des réactions de Wassermann positives dans les circonstances apparemment les plus imprévues : après la narcose, après des injections de sérum ou de médicaments dans le liquide céphalo-rachidien, même à la suite d'injections de néo-salvarsan, etc. chez des malades non syphilitiques.

Deux raisons principalement nous ont déterminé à choisir comme sujet d'étude le paludisme. La première est que cette affection possède une entité bien déterminée. Elle est due à l'hématozoaire de Laveran qui lui fait revêtir des formes cliniques très variables mais souvent caractéristiques et la constatation d'une des formes de ce parasite dans le sang, au cours d'un accès, permet dans ces cas de porter un diagnostic indiscutable. A ce point de vue le choix du paludisme permet de couper court à l'objection qui se poserait par exemple à propos d'une maladie toute différente comme la chorée de Sydenham. En effet la constatation de réactions de Wassermann positives dans un certain nombre de cas de cette affection a contribué à convaincre quelques auteurs, comme Milian, non pas de la valeur très relative de la réaction de Wassermann, mais tout au contraire, de l'origine syphilitique de la chorée de Sydenham. C'est dire que dans ces cas le problème qui se pose est tout différent.

La seconde raison de notre choix est dans la fréquence actuelle du paludisme en France. Avant la guerre, on y signalait encore dans certaines régions des foyers assez actifs de malaria. Il y en avait « en Camargue et sur la côte du Languedoc, dans les

Dombes et dans le nord de l'Isère, dans le Diois, en Alsace, en Sologne, dans les Flandres, dans les Landes, dans la Gironde, la Vendée, voire même dans les environs immédiats de Paris (1) ». Depuis la guerre, du fait surtout des convalescents paludéens revenus de l'armée d'Orient on note que rien que durant l'année 1916-1917 « le nombre des cas de paludisme autochtone publiés en France a décuplé... Le paludisme d'importation sévit non seulement dans l'armée, mais encore dans la population civile... » De véritables petites épidémies de paludisme ont été signalées depuis la guerre dans certains départements comme le Nord, le Pas-de-Calais, l'Aisne, la Meuse, l'Aube, le Morbihan, l'Allier, l'Hérault, les Bouches-du-Rhône, le Var, la Corse, etc... Ces circonstances rendent donc pratiquement importante la recherche de l'action de ces sérums de paludéens vis-à-vis des antigènes utilisés dans la réaction de Wassermann. Nous savons d'autre part que cette réaction, pratiquée chez un syphilitique avéré, permet dans une certaine mesure de suivre l'évolution de la maladie et contribue ainsi à guider le traitement : le médecin peut donc être appelé à soigner un syphilitique entaché par ailleurs de paludisme ; il importera pour lui de faire la part de chacune des deux affections dans l'apparition d'une réaction de Wassermann positive. L'observation suivante, de Prins (d'Amersfoort) nous met en présence d'une situation de ce genre.

Observation (résumée). — Un militaire, se plaignant de céphalée, grande fatigue et faiblesse générale, vient consulter

1. Châtenoud.

à l'hôpital. Il a contracté aux Indes la syphilis et la dysenterie et à son retour, par Le Cap : le paludisme. L'examen médical est presque négatif. Pas de fièvre, pas de parasites de la malaria dans le sang ; rate normale. On sent les ganglions épitrochléens.

Le 24 mars 1916 une réaction de Wassermann faite sur le sang donne un résultat positif (+ 10 ?) malgré une cure de salvarsan faite antérieurement. On applique au malade un traitement mercuriel. Immédiatement après la première piqûre, il a une poussée fébrile ; après la seconde piqûre, il semble très malade. La température monte le soir à 39°6 ; la rate est très grosse à la percussion. L'examen du sang montre qu'il s'agit de malaria tropicale. Après traitement quinique, la température baisse rapidement. L'état général s'améliore. Le malade reprend du poids mais la céphalée persiste, même après une cure quinique intensive. La réaction de Wassermann pratiquée le 19 mai est positive (+ 6 ?) Dans ce cas, Prins se demanda si la réaction jouait pour la syphilis ou pour le paludisme. Pourquoi le Wassermann était-il encore nettement positif ? l'hématozoaire était-il encore actif ? Le traitement antisyphilitique était-il insuffisant ? La céphalée persistante fit encore penser à la syphilis. Après un nouveau traitement mercuriel la réaction de Wassermann se montra encore positive (+ 5 ?) mais les maux de tête diminuèrent.

Prins pense que la diminution d'intensité de la réaction et l'amélioration des symptômes montrent qu'il s'agissait là d'une syphilis occulte. Une réaction positive pendant trois mois et plus ne relève plus du paludisme. Mais Prins pense que la réaction intense du début était attribuable à l'association des deux affections.

Cherchant à réunir les observations se rapportant à l'étude de la réaction de Wassermann dans le paludisme, nous nous sommes heurtés à une première difficulté, d'ordre purement matériel : l'impossibilité de recourir à certains textes mentionnés dans les index bibliographiques. Nous avons cependant pu réunir un total de 1.156 observations mentionnées par 29 auteurs. Elles sont loin d'être toutes de même

valeur : quelques-unes d'entre elles, en effet, manquent de détails surtout en ce qui concerne la technique employée, fait d'autant plus regrettable que pour beaucoup d'auteurs, l'apparition d'une réaction de Wassermann positive en dehors de la syphilis est liée avant tout à une question de technique. Cette objection représente sans aucun doute une forte part de vérité : qui en doute n'a qu'à se rappeler qu'une réaction de Wassermann pratiquée dans plusieurs laboratoires sur des échantillons d'un même sérum donne parfois des résultats fort contradictoires. Ravaut a fait pratiquer des réactions de Wassermann dans ces conditions à l'Institut Pasteur, au laboratoire central de l'Hôpital Saint-Louis et au laboratoire du Dr Thibierge : il a constaté que chez des malades syphilitiques avérés les résultats concordaient dans 61 o/o des cas ; dans 36 o/o des cas la discordance tenait le plus souvent à ce que l'un des résultats était douteux, les deux autres étant nettement positifs ou négatifs. Dans 3 o/o des cas, les résultats étaient nettement différents. Chez les non-syphilitiques, les résultats discordants étaient beaucoup plus nombreux. L'utilisation d'antigènes différents paraissait être la grande cause de ces discordances.

Leredde et Rubinstein répondent à ces faits en rappelant que Wassermann, attaqué en Allemagne sur cette question de la non concordance des examens faits dans plusieurs laboratoires fit faire les examens dans deux laboratoires, le sien et un autre — qui lui inspirait confiance. On procéda à un nouvel examen d'arbitrage, pour les résultats intermédiaires. Dans 50 cas, Wassermann obtint 48 concordances (28 ré-

ponses négatives ; 14 positives; 6 douteuses). Les 2 autres cas furent trouvés douteux dans un des laboratoires ; l'un positif, l'autre négatif dans le deuxième laboratoire. Leredde et Rubinstein ne nous disent pas si les techniques employées étaient identiques, surtout en ce qui concerne l'antigène.

Quoi qu'il en soit on ne peut que souhaiter, à cet égard, avec beaucoup d'auteurs, l'unification de la technique : il apparaît d'ailleurs que les modifications apportées à la réaction de Wassermann-type, soit pour la simplifier, soit pour la rendre plus sensible, en ont tant soit peu altéré la valeur et qu'il importe, tout au moins dans les cas douteux, d'employer la réaction de Wassermann-type, comme moyen de contrôle.

Autre omission regrettable : comme nous le verrons dans un chapitre suivant il importe de savoir à quelle période de la maladie — considérée par rapport à l'accès fébrile — la réaction a été pratiquée.

Nous regrettons de ne pouvoir toujours apporter des précisions suffisantes à ce sujet.

Mais toutes ces remarques ne s'appliquent, pensons-nous, qu'à un nombre restreint d'observations et nous croyons pouvoir tirer de l'ensemble des lectures faites des conclusions assez précises.

Nous donnerons dans un premier chapitre quelques détails concernant les travaux qui concluent à la négativité de la réaction de Wassermann au cours du paludisme et dans le chapitre suivant nous parlerons des recherches au cours desquelles cette réaction a été signalée comme plus ou moins fréquemment positive.

CHAPITRE III

Réactions de Wassermann négatives dans le paludisme

A une réunion de la Société de Biologie de Bucarest, J. Nanu Muscel et Titu Vasiliu ont apporté le 30 décembre 1909 les résultats de réactions de Wassermann pratiquées chez 12 malades atteints de paludisme. La technique employée a été celle de Wassermann, avec, comme antigène, un extrait éthérique de cœur humain préparé suivant les indications de Lesser. Le contrôle avec sérums syphilitique et normal a été chaque fois pratiqué. Sur ces 12 malades, 4 étaient de jeunes personnes, âgées de vingt et un à vingt-deux ans, sans aucun signe ou antécédent syphilitique, mais ayant présenté des accès de fièvre intermittente pendant deux à trois ans consécutifs. Elles n'avaient plus d'accès francs au moment de l'examen. La recherche de l'hématozoaire n'a pas été faite sur ces malades qui présentaient tous une grosse rate et une anémie assez prononcée. Dans ces 4 cas, les réactions de Wassermann et de Wassermann-Hecht ont été négatives. Huit autre cas étaient relatifs à des malades âgés de seize à trente-cinq ans. La présence d'hématozoaire a été constatée. L'examen a été fait au cours d'un accès. Dans tous ces cas, la réaction de Wassermann a été négative. En résumé,

Nanu Muscel et Titu Vasiliu, au cours de 12 examens de malades jeunes, atteints, 4 d'entre eux de paludisme chronique, les 8 autres de paludisme aigu, trouvent des réactions de Wassermann et de Wassermann-Hecht complètement négatives.

Pour trouver d'autres cas de réactions de Wassermann constamment négatives au cours du paludisme nous devons en venir à la communication de C. Mathis et P. Heymann, d'Hanoï, en octobre 1914. Ces auteurs ont examiné 22 cas de paludisme, suivant la technique de l'Institut Pasteur de Lille, avec, comme antigène, un extrait alcoolique de foie hérédo-syphilitique. Chez 21 de ces malades (13 fièvres tropicales, 5 fièvres tierces, 3 fièvres quarte) Mathis et Heymann ont trouvé une réaction de Wassermann nettement négative. Il s'agissait là aussi bien de cas anciens que récents, mais l'analyse que nous avons eu en main ne précise pas si, dans les cas de paludisme récent, l'examen a été fait, ou non, au cours d'un accès. Le vingt-deuxième malade, atteint de fièvre tropicale, avait une réaction positive, mais il est à noter qu'il avait des antécédents syphilitiques nets. Sans nous permettre de critiquer la technique employée par Mathis et Heymann, nous devons cependant faire remarquer que dans une communication faite à Hanoï, à la même époque, un des auteurs précédents, C. Mathis, signale avec R. Baujean les résultats de recherches faites sur la réaction de Wassermann dans la lèpre (41 cas) avec la même technique; ces recherches ont abouti à l'obtention de 40 réactions négatives — le quarante et unième malade étant syphilitique — résultats contraires

à ceux qu'ont signalé l'immense majorité des auteurs (Eitner, Wechselmann et Meier, Levaditi et Yamamouchi, Slatineanu et Danielopolu, Meier et Bauer, Yundell, Almkvist et Saudmann, Gaucher et Abrami, Brüch et Gesmer, Ehlers et Bourret, Serra, Jeanselme, Photinos et Michaelides, Rocamora, Schüffner, Lagrue et Colombier, etc.).

Enfin, dans une communication récente à la Société médicale des Hôpitaux (6 juin 1919) René Bénard et Marcel Pinard déclarent n'avoir pas trouvé de réactions de Wassermann positives chez les paludéens non syphilitiques, alors qu'ils employaient une méthode (type Bauer) au sérum non chauffé. Malheureusement, ces auteurs ne donnent pas de précisions quant au nombre des cas observés ainsi qu'en témoigne le texte suivant : « ... nous avons, particulièrement cette année, cherché à obtenir des résultats positifs chez les paludéens avec la méthode du sérum non chauffé : nous n'en avons jamais obtenu de positifs chez les non-syphilitiques. Chez ceux qui étaient en même temps syphilitiques, nous sommes arrivés dans les mêmes délais que chez les autres malades à la négativité de la réaction au sérum non chauffé. »

Plus récemment encore, R. Bénard, dans un article de *l'Hôpital* (novembre 1919 B n° 11) renouvelle ses observations dans les termes suivants : « Dans ces derniers temps, on a accusé le paludisme de donner des réactions positives. Avec Marcel Pinard, nous avons étudié ces faits et nous sommes arrivés à cette conclusion que, ici encore, les paludéens n'avaient de Wassermann positifs que lorsqu'ils étaient en

même temps syphilitiques. » Notons enfin que divers auteurs (de Haan, Schoo, Prins) signalent 10 cas de paludisme observés par G. Meyer et qui n'auraient provoqué que des réactions négatives. Par contre, nous lisons dans le même article de Prins que d'après les recherches de G. Meyer (citées dans le livre de Kolle et Wassermann) on trouve environ 80 o/o de réactions positives dans la malaria même pendant les quelques mois qui suivent la chute de température. D'autres recherches donneraient des résultats contraires. On donne le conseil quand la réaction de Wassermann est positive chez un malade habitant une région infestée par l'hématozoaire de pratiquer une nouvelle réaction après six semaines de traitement quinique.

Faute de renseignements plus détaillés, il ne nous a pas été possible d'éclaircir ces dernières données, contradictoires.

CHAPITRE IV

Réactions de Wassermann positives dans le paludisme

Dans l'analyse des cas où la réaction de Wassermann a été trouvée positive au cours du paludisme, nous devons mettre à part les observations communiquées par Aimé et Lochelongue à la Société Médicale des Hôpitaux, en 1918, tant parce que dans

tous les cas signalés le résultat a été positif, que pour les conclusions, beaucoup plus formelles que celles de tous les autres auteurs.

Aimé et Lochelongue signalent en premier lieu les deux observations suivantes :

Obs. I. — S..., 25e B. C. P. classe 1907, réformé pour tuberculose pulmonaire deux mois après l'incorporation, repris service armé en décembre 1914, réformé en janvier 1915 pour bronchite, repris en janvier 1916, évacué en 1916 et 1917 pour paludisme. Entre au Centre-Triage T. P. le 22 août 1918 pour « bronchite rebelle des sommets ».

A l'examen on trouve, outre des signes de bronchite diffuse, de la submatité sous-claviculaire droite. A la radioscopie sommets un peu obscurs surtout à droite, mais s'éclairant bien à la toux. Absence de bacilles de Koch dans l'expectoration. La température varie entre 37 et 38 degrés. Brusquement elle monte à 40 degrés, l'après-midi du 2 septembre, après frisson, stade de chaleurs, etc. Pâleur spéciale des téguments, rate un peu percutable. Prélèvement de sang par ponction veineuse et par piqûre au doigt, le 3 à la visite du matin. Injection de quinine-uréthane dans la soirée. Deuxième accès le 4 (température 40°6). La quinine est continuée chaque jour. Pas d'accès nouveau. Après la quatrième injection de quinine, second prélèvement de sang le 9 septembre et, alors que le sang recueilli le 3 septembre avait donné un B.-W. franchement positif et que les frottis laisaient voir du plasmodium vivax, la double recherche, cette fois, est négative.

Obs. II. — B..., 415e R. I. classe 1910. Evacué à diverses reprises « pour courbature fébrile », « induration du sommet droit », bronchite, etc. Vient du centre de neuro-psychiâtrie. Le billet d'hôpital porte « tremblement névropathique. Induration du sommet droit. Température : 39 degrés ». A l'examen, pas de signes nets d'induration, à peine un peu de submatité, une inspiration plus accentuée à droite, mais surtout des signes de bronchite subaiguë. Pas de bacille de Koch dans l'expectoration. La radioscopie montre des sommets légèrement embrumés.

Depuis le 1er août le malade aurait, certains matins, des frissons, du tremblement généralisé et parfois des sueurs. Lors de sa récente permission, en juillet, il aurait habité chez son frère qui eut dans cette période deux accès de paludisme. Depuis le 31 août il est manifeste que le tremblement est symptomatique d'une affection aiguë, il s'accompagne d'hyperthermie. Prise de sang le 5 septembre, hémocultures négatives pour Eberth, para et Pfeiffer ; par contre, sur frottis, présence d'hématozoaires, mais la réaction B.-W. est négative (le sang a été prélevé entre deux accès). Le 6 septembre, température 41°2 après frissons, tremblement, etc., l'accès dure de 6 à 10 heures du matin ; rate augmentée, disparition de tous signes pulmonaires. Le 9, le B.-W. se montre positif partiel faible ; sur frottis, plasmodium vivax en assez grand nombre.

Le 12, réaction de B.-W. positive, mais sur lames pas de parasites nets ; on note des traces de colorations atypiques dans les hématies pouvant être attribuées à des parasites altérés par la quinine ; le malade a reçu à cette date trois injections de quinine. Après la cinquième injection, nouvel examen de sang, le B.-W. est redevenu négatif.

En 1909, W. Bœhm, dans plusieurs articles, apporte les résultats de réactions de Wassermann pratiquées sur 46 sérums de paludéens très probablement indemnes de syphilis. Il a utilisé la méthode de Wassermann avec, comme antigènes, des extraits aqueux ou alcooliques de foie de fœtus syphilitique et de cœur de cobaye. La réaction a été négative dans 30 cas, positive dans les 16 autres cas (sept fois avec quelques extraits et 9 fois avec tous) ce qui représente une porportion de 34,7 o/o de réactions positives. La plupart d'entre elles l'ont été dans des cas de fièvre tierce de première invasion ou de première rechute. Lorsque le traitement quinique faisait disparaître les parasites, la réaction devenait

négative. Elle l'était également dans les cas de tierce maligne grave, aussi bien pendant qu'après l'accès. Les résultats ont encore été négatifs dans les cas de paludisme chronique. De tous ces faits, Bœhm conclut que la réaction de Wassermann peut être utilisée lorsqu'on hésite entre les diagnostics de paludisme et de syphilis, mais que cependant elle n'a guère d'utilité pratique pour le diagnostic même du paludisme.

En 1909 également W. Jaworski et St. Lapiuski signalent un cas de fièvre quarte récente chez une jeune fille de vingt ans admise à la clinique à cause d'une réaction de Wassermann partiellement positive. Après deux semaines pendant lesquelles les accès fébriles furent arrêtés par de fortes doses de quinine, la réaction de Wassermann était devenue nettement positive. Les auteurs ne portent momentanément pas de conclusions sur ce cas isolé. L'antigène employé dans cette réaction fut l'extrait alcoolique de foie syphilitique. Remarquons seulement que cette observation peu détaillée apporte, quant à l'influence du traitement quinique sur la réaction de Wassermann, une réponse nettement contraire à toutes celles que nous aurons encore à signaler.

Schoo, un des auteurs dont l'opinion sur ce sujet est le plus souvent citée, apporte les résultats de l'étude de 38 cas de paludisme dans un article dont nous n'avons pu nous procurer que l'analyse. Il s'agit de fièvres tierces, provenant pour la plus grande partie de Hollande. La syphilis, héréditaire ou acquise, a été nettement éliminée. Schoo a utilisé la technique de Wassermann en prenant comme antigène l'extrait

alcoolique de foie d'enfant macéré syphilique, comme système hémolytique du sérum de cobaye (complément) une suspension à 5 o/o de globules rouges de mouton et du sérum de lapin anti-mouton.

Les 38 cas donnèrent 16 réactions négatives et 22 positives. Le parasite fut recherché seulement chez 10 malades : on trouva chaque fois la fièvre tierce. De ces 10 malades, 1 avait une réaction négative, 9 une réaction positive. Schoo trouva encore des réactions positives de dix jours à deux mois après l'accès fébrile ; une fois même, semble-t-il, plusieurs mois après. L'âge et l'état de la maladie dans la moyenne des 38 cas étaient très variables d'un sujet à l'autre. L'auteur n'a pas tiré de ses recherches des conclusions détaillées ; il déclare seulement que la réaction de Wassermann peut être positive au cours de l'infection paludique.

On peut noter dans l'analyse d'un article de Werner paru la même année et consacré au traitement du paludisme par le 606 et à la résistance à la quinine dans cette maladie, que la réaction de Wassermann est plus souvent positive dans les fièvres tierces bénignes que dans les malignes, ce qui serait à rapprocher du fait que le 606 aurait une action curatrice énergique sur les premières formes alors qu'il serait sans action sur les secondes.

Schüffner de son côté a examiné 87 paludéens : il signale cette particularité que la réaction est bien plus fréquemment positive lorsqu'on emploie comme antigène un extrait aqueux au lieu d'un extrait alcoolique ou acétonique. Dans le premier cas, il obtient un pourcentage de réactions positives de 79 o/o.

(Avec le même extrait aqueux, G. Meyer arrive à un pourcentage de 78 o/o). Dans le deuxième cas, 8 o/o seulement des réactions sont positives.

Quand on utilise l'extrait aqueux, les proportions s'établissent ainsi :

	Nombre de cas examinés	Réactions positives	Pourcentage
	—	—	—
Fièvre tierce.....	54	45	81
Fièvre quarte.....	9	7	88
Fièvre pernicieuse.....	22	17	77
Fièvre tierce + fièvre quarte.	2	0	0

La réaction se maintient encore positive quelque temps après la disparition du parasite dans le sang.

Schüffner déduit de ces faits que la première condition indispensable dans la pratique de la réaction de Wassermann sous les tropiques est l'utilisation comme antigène d'un extrait alcoolique ou acétonique.

G. Baermann et M. Wetter ont en 1910, sur la côte ouest de Sumatra, pratiqué 900 réactions de Wassermann (méthode de Wassermann, Meisser, Brücke) sur des individus apparemment exempts de syphilis et de piau. Chez 55 malades atteints de paludisme aigu, ils ont obtenu, au cours de l'accès, 16 résultats positifs, 39 négatifs. Après l'accès, 4 réactions seulement se maintinrent positives et 50 devinrent négatives. Bœrmann et Wetter estiment que lorsque une réaction reste positive après la période d'accès, il s'agit d'un cas de syphilis latente.

En 1911, de Blasi, qui, en Italie, s'est consacré à l'étude du paludisme et particulièrement des modi-

fications sanguines au cours de cette maladie apporte les résultats de 89 examens pratiqués sur des sérums de paludéens. Ces 89 cas de paludisme donnent 46 réactions positives, c'est-à-dire une proportion de 51,6 o/o.

	Nombre de cas examinés	Réactions positives
	—	—
Fièvre tierce	38	24
Fièvre tropicale	39	18
Fièvre quarte	1	0
Fièvre tierce + plus fièvre tropicale	3	2
Pas de recherche du parasite	8	1

Sur ces 89 cas, 46 relevant de paludisme primaire donnèrent 27 réactions positives ; 40 relevant de paludisme à récidives donnèrent 19 réactions positives. Dans 3 autres cas au sujet desquels on ne put déterminer s'il s'agissait de paludisme primaire ou secondaire, le résultat fut négatif. Deux malades eurent une réaction négative immédiatement après l'accès ; 10 autres, de cinq à seize jours après. Mais d'une manière générale, on peut dire qu'elle devient négative de deux à quatre semaines après l'accès.

En 1913, Masucci signale le cas d'un malade âgé de vingt-sept ans, reçu à sa clinique pour paludisme. Ce malade qui avait une tumeur perceptible de la rate présenta pendant son séjour des accès de fièvre tierce. L'examen du sang pratiqué pendant un accès décela la présence d'hématozoaires. Par ailleurs, on ne trouva aucun antécédent ou symptôme de syphilis. Et pourtant la réaction de Wassermann fut fortement positive. Masucci cite les remarques récentes de Valerio, pour qui paludisme et syphilis ont beau-

coup de points communs. Le paludisme, comme la syphilis, cèdent à l'action d'une substance spécifique qui ne peut vaincre complètement la maladie ni prévenir les récidives. Dans les deux maladies on signale des périodes de latence qui peuvent encore être suivies à longue échéance de nouvelles attaques. D'où l'intérêt de l'étude de la réaction de Wassermann dans le paludisme.

De Haan, dans une étude très documentée, publiée en 1913, après un exposé de quelques recherches antérieures, en particulier celles de Schoo et de Blasi, donne son opinion personnelle. Selon lui, la grande difficulté dans ces cas suspects de paludisme, avec réaction de Wassermann positive, est de savoir si ce résultat dépend bien du paludisme, ou s'il ne s'agit pas de syphilis latente. Cette difficulté est d'autant plus grande chez les indigènes des tropiques qu'il est difficile d'obtenir d'eux des renseignements précis et qu'il faut aussi tenir compte dans certains cas d'une affection antérieure comme la framboesia des tropiques.

Les recherches de de Haan portent sur 163 cas de paludisme (41 Européens; 117 Indigènes; 3 Chinois; 1 Japonais; 1 Congolais). Chez tous ces malades on a pratiqué le diagnostic microscopique, avec recherche de l'espèce du parasite. D'autre part, l'examen a été aussi complet que possible en ce qui concerne la syphilis (antécédents; cicatrices; ganglions). On a éliminé la framboesia des tropiques. Pour le cas où la présence de quinine dans le sang interviendrait pour modifier la réaction dans le sens positif, on a demandé aux malades s'ils avaient, ou non, pris de

la quinine peu avant l'examen. Les résultats de de Haan peuvent être exposés dans le tableau suivant :

	Nombre de cas examinés	Réactions positives
Fièvre tierce	61	20
Fièvre quarte	9	5
Fièvre tropicale	88	37
Fièvre tierce et fièvre tropicale	5	1

La proportion des réactions positives est donc, dans l'ensemble, de 38,6 o/o. Elle se rapporte à 9 Européens (c'est à-dire 22,5 o/o) 51 Indigènes (c'est-à-dire 45,1 o/o) 2 Chinois ; 1 Japonais ; 1 Congolais.

Quatre-vingt-quinze réactions furent négatives ; 5 autres malades avaient un sérum « empêchant », d'où la nécessité, en ce qui les concerne, de recherches ultérieures.

De nouveaux examens furent pratiqués sur 30 de ces malades qui avaient eu une réaction de Wassermann positive pendant l'accès ; après la fin de l'accès, hâtée par un traitement quinique, 11 réactions devinrent négatives quelle que fût la variété de paludisme considérée.

La durée de cette persistance d'une réaction positive après l'accès est variable. Chez un malade elle devint négative au bout de six jours ; chez un autre, au bout de douze jours. Les malades n'ont d'ailleurs pas pu être suivis assez longtemps pour que de Haan puisse donner des précisions. Les conclusions générales de cet auteur sont que chez certaines personnes atteintes d'une quelconque des formes du paludisme

aigu, on peut constater l'apparition d'une réaction de Wassermann positive qui peut être rapportée à l'infection paludéenne. Après traitement quinique, cette réaction devient négative, mais elle peut redevenir positive à la suite d'une rechute. La valeur de la réaction de Wassermann en tant que procédé de diagnostic de la syphilis ne sera d'ailleurs pas atteinte si on prend soin, dans la catégorie de malades envisagée ici, de faire un traitement quinique préalable.

Sutherland et Mitra ont (en 1905) pratiqué des réactions de Wassermann chez 59 paludéens. Ils ont obtenu 9 résultats positifs.

	Nombre de cas examinés	Réactions positives
Fièvre tierce bénigne.....	32	7
Fièvre tierce maligne.....	17	2

Ces réactions n'étaient positives que pendant l'accès.

Nous n'avons pu obtenir d'autres renseignements sur les recherches de Sutherland et Mitra.

Par contre, nous avons pu nous reporter directement au texte dans lequel Prins, d'Amersfoort rend compte de ses travaux sur le sujet qui nous intéresse (1916).

Voici quelques détails sur 4 des observations de Prins, la cinquième ayant été exposée dans un chapitre précédent.

Obs. I. — Il s'agit d'un homme qui n'ayant jamais été malade auparavant souffre depuis un an de crises de céphalée avec transpirations abondantes. Pas d'autres symptômes. Il est mis en observation à l'hôpital sans qu'on puisse découvrir aucun symptôme nouveau. Bien qu'il nie être syphili-

tique, on décide de faire une réaction de Wassermann. Mais avant même qu'on en connaisse le résultat, cet homme est pris d'un violent accès fébrile faisant penser au paludisme, et en effet, un examen du sang permet d'y déceler le plasmodium de la fièvre tierce. La réaction est positive. On institue le traitement quinique et tous les symptômes (fièvre, céphalée, etc...) disparaissent au bout d'un mois. A ce moment la guérison est complète. On refait une réaction qui se montre négative. Prins fait simultanément des réactions de Wassermann chez des syphilitiques qu'il soumet au traitement quinique et ne constate pas de modifications dans les résultats de l'examen.

Obs. II. — Un soldat, malade à la suite d'une marche militaire de deux jours est transporté à l'hôpital d'Amersfoort. La température est de 40 degrés. Il y a de la douleur au palper de l'abdomen du côté gauche, sans défense musculaire. Pas de langue sèche ; pas de vomissements ; pas de facies péritonéal. La face a un aspect vultueux. On élimine donc le diagnostic de péritonite posé par un médecin avant l'admission à l'hôpital. Un exanthème du dos de la main fait songer à une syphilis possible. Les jours suivants, le malade est apyrétique, mais la fièvre reprend ; la rate est sensible au palper et un examen du sang y décèle le parasite de la fièvre tierce.

La réaction de Wassermann est positive (9 juin). On fait une cure quinique. Guérison. Le 27 juin, la réaction est encore positive mais moins nettement et elle devient franchement négative le 11 juillet.

Obs. III. — Un soldat est pris brusquement de délire au cours d'une marche militaire de Haarlem à Amersfoort. Comme la méningite cérébro-spinale sévit à Haarlem, on y songe chez ce malade, mais on ne trouve chez lui ni troubles oculaires, ni exanthème. L'examen de tous les appareils reste négatif. Les jours suivants on constate une forte amélioration dans l'état général, mais la rate augmente de volume et un accès fébrile apparaît. Dans le sang, on trouve le plasmodium de la fièvre tierce. La réaction de Wassermann est négative, mais au bout d'une semaine, une nouvelle réac-

tion est faiblement positive. Guérison rapide par le traitement quinique. Mais la réaction ne redevient négative que près de deux mois après le début de l'accès fébrile.

Obs. IV. — Au cours de l'observation précédente, Prins relate le cas d'un malade atteint de fièvre tierce, déjà traité par la quinine, et chez qui, au cours d'une récidive, on trouve une réaction de Wassermann négative.

Donc, dans 4 cas de fièvre tierce, on note 3 réactions de Wassermann positives, le restant en moyenne un mois après la chute de la fièvre et le traitement.

Prins conclut de ses observations que, surtout en Hollande et sous les tropiques, il faut tenir compte du paludisme dans l'interprétation d'une réaction de Wassermann. Alors même qu'il n'y a pas de parasites dans le sang, si la réaction est positive, et qu'on ne note chez le malade ni antécédents, ni symptômes syphilitiques, il faut instituer le traitement quinique et voir ensuite si la réaction de Wassermann est encore positive (1).

En 1917, Hirsch a examiné des cas — surtout graves — de paludisme avec cachexie, forte anémie, ictère, grosse rate. Dans un premier groupe, la réaction de Wassermann a été pratiquée pendant l'accès, ou juste après. Un seul des malades examinés avait la syphilis.

Voici les résultats obtenus :

---

1. A noter ce fait signalé par Prins que Wassermann, lui-même, pratiquant la réaction chez dix paludéens, obtint un résultat positif.

	Nombre de cas examinés	Réactions positives
Fièvre tropicale	44	12
Fièvre tierce	28	12
Cas mixtes	6	4

Chez un certain nombre de ces malades dont le sérum avait donné un résultat positif, Hirsch a pratiqué à nouveau la réaction après trois semaines de traitement quinique.

Les résultats ont été les suivants :

	Nombre de cas examinés	Réactions positives
Fièvre tropicale	12	3
Fièvre tierce	7	2
Cas mixtes	3	0

On voit donc que la proportion des réactions positives qui était de 36 o/o avant le traitement tombe à 23 o/o après une cure quinique de trois semaines.

En 1917 également, Quéry a groupé 60 observations de paludéens, pris au hasard, exempts de syphilis et soumis au traitement quinique, seul, ou associé à la thérapeutique arsenicale. Il a obtenu 16 réactions franchement positives, 4 partiellement positives et 40 négatives, ce qui donne un pourcentage de 33,32 résultats positifs pour cent. Dans les 20 cas positifs il note six fois une mononucléose plus ou moins abondante et quatorze fois la présence d'hématozoaires. Les 40 autres observations lui donnent dix-neuf fois une mononucléose nette ; il y note onze fois la présence d'hématozoaires avec formes en croissants.

Les conclusions sont que :

1° « Plus la valeur leucocytaire est élevée, moins on trouve d'hématozoaires ;

2° « La positivité de la réaction de déviation du complément est en raison directe de la présence des hématozoaires puisque dans 100 cas d'examen du sang où la présence d'hématozoaires est constatée, on trouve 70 fois la réaction positive. »

3° « Ces considérations fournissent une nouvelle preuve de la non-spécificité de la réaction de déviation du complément pour le diagnostic de la syphilis. »

Le dernier travail que nous ayons pu nous procurer est celui de de Jong et Martin qui dans un article du 25 octobre 1917 (*Presse médicale*) apportent les résultats de 30 réactions de Wassermann pratiquées chez des individus dont les deux tiers étaient des paludéens récents ou anciens. La technique suivie a été celle d'Alfred Bauer-Hallion, au sérum non chauffé, et pour tous les cas douteux, la réaction de Wassermann-type. Notons que pour de Jong et Martin ces deux techniques paraissent donner des résultats concordants et, en tous cas, les résultats fournis par le procédé Bauer-Hallion sont conformes au diagnostic clinique. D'autre part la réaction de Wassermann type présenterait pour les climats un peu chauds (même à Nice l'été) un grand inconvénient : la variabilité et la fragilité de l'alexine. Ils ont l'impression « que ce doit être là, avec la question de l'antigène, une des causes de divergences d'opinion dans les pays où la question du paludisme

et de la réaction de fixation du complément a été étudiée ».

De Jong et Martin ont constaté au cours de leur enquête que dans l'immense majorité des cas, la réaction de Wassermann était positive uniquement chez les syphilitiques et que, réciproquement, dans un nombre considérable de cas de paludisme où la syphilis était cliniquement absente, la réaction était négative.

En plein accès de paludisme, chez des malades exempts de syphilis (16 observations), de Jong et Martin constatent ceci :

1° Au cours d'un accès peu intense, ou à la fin d'une période de frisson, la réaction est négative par les deux méthodes, le pouvoir hémolytique naturel normal n'étant pas modifié ;

2° En plein frisson, le pouvoir hémolytique naturel est nul ou extrêmement médiocre. Après une heure et demie, l'hémolyse est insignifiante ou nulle. On a donc l'illusion d'une réaction de Wassermann positive. Ceci, observent les auteurs, est commun avec la période de début de certaines affections à début violent et brusque, comme la pneumonie, par exemple. La quinine ne paraît pas modifier la réaction.

Aimé et Lochelongue ayant, dans un article paru en 1918 et cité précédemment, conclu à la très grande fréquence des réactions de Wassermann positives au cours du paludisme, de Jong et Martin sont revenus sur cette question dans une communication à la Société médicale des Hôpitaux (1919). Il y confirment pleinement les résultats de leurs recherches antérieures. Ces

conclusions sont, dans leur ensemble, bien plutôt que celles d'Aimé et Lochelongue, comparables à celles de l'immense majorité des autres chercheurs. Les détails manquent il est vrai sur la plupart des 300 observations mentionnées : mais que la réaction de Wassermann y ait été le plus souvent positive uniquement chez des syphilitiques, négatives en dehors de la syphilis, c'est un fait conforme à ceux qui ont été observés lorsque la réaction a été pratiquée dans des cas de paludisme chronique. Quant aux 16 observations se rapportant au stade d'accès fébrile du paludisme aigu, elles fournissent dans l'ensemble un pourcentage de 31 o/o de réactions de Wassermann positives. Deux particularités sont à noter, il est vrai, dans le travail de de Jong et Martin : D'une part une distinction dans les périodes même de l'accès, les résultats n'étant positifs, selon eux, qu'en plein frisson ; d'autre part : il ne s'agit là, selon ces auteurs, que d'une apparence de réaction positive.

Toujours est-il qu'ils admettent que la réaction de Wassermann peut paraître positive en plein accès de paludisme, et du fait même de cette maladie, tout diagnostic de syphilis étant exclu. Ils déclarent même que « au cours d'un accès, la réaction de Bordet-Wassermann peut être troublée comme au cours de toute affection aiguë à violents paroxysmes fébriles et il y a lieu de ne pas la rechercher à une période trop rapprochée d'un accès ».

L'opinion de de Jong et Martin s'accorde donc, d'une manière générale, avec celle de la plupart des auteurs, exception faite en ce qui concerne l'action de la quinine, qui de l'avis de presque tous contri-

bue fortement à rendre la réaction négative, au bout d'un temps plus ou moins long.

CHAPITRE V

Résumé et critique des observations précédentes

En résumé, 29 auteurs nous apportent les résultats plus ou moins détaillés de réactions de Wassermann pratiquées dans 1.156 cas de paludisme. Le nombre des cas positifs est de 322 dont nous déduirons deux cas de paludisme coexistant avec une syphilis avérée (1 cas de Mathis et Heymann ; 1 cas de Prins) ce qui donnerait un pourcentage de 28 o/o de cas positifs. Disons de suite que ce chiffre ne peut être retenu : en effet nous ne pouvons, faute de précisions sur ce point, faire entrer en ligne de compte les observations de M. Jeanselme. Mais nous savons qu'elles se comptent par centaines ; il s'agit de malade observés en dehors de la période d'accès et les réactions de Wassermann ont été toutes négatives. Si, entrant dans le détail de la question nous cherchons à grouper les cas de paludisme aigu observés pendant l'accès où dans son voisinage, nous pouvons retenir avec beaucoup plus de certitude le chiffre de 611 observations donnant 274 résultat

positifs, déduction faite des 2 cas cités plus haut, où le paludisme et la syphilis coexistaient. Le pourcentage des réactions positives à cette période de paludisme est donc de 45 o/o. Si sur ce total de 1.156 observations nous n'avons retenu que 611 cas de paludisme aigu, il ne faudrait pas en déduire que les 545 observations restantes ne concernent que le paludisme chronique ; en effet nous n'avons fait entrer dans la statistique des cas aigus que ceux où la réaction de Wassermann a été pratiquée alors qu'on pouvait déceler le parasite dans le sang du malade, tout au moins au cours du premier examen de sang. La présence du parasite caractérise en effet la période d'accès : « L'examen du sang doit être pratiqué, comme l'a montré Laveran, un peu avant les accès, ou au début de ceux-ci ; c'est dans ces conditions seules qu'on observera d'une façon constante le parasite. Celui-ci, en effet, quelques heures après l'accès, devient déjà un peu moins fréquent ; il disparaît de la circulation dans l'intervalle des accès, sauf chez certains cachectiques (1). »

Auteurs	Cas de Paludisme aigu	Réactions de Wassermann positives
Nanu-Muscel et Titu Vasiliu.....	8	0
Mathis et Heymann.....	22	0 [1 chez un syphilitique]
Aimé et Lochelongue....	10	10
Jaworski et Lapinski....	1	1
Schoo.....	10	9

1. *Traité d'Hématologie* de Bezançon et Labbé, 1904, p. 87.

Auteurs	Cas de Paludisme aigu	Réactions de Wassermann positives
De Blasi	81	46
Schüffner	87	69
Masucci	1	1
Baermann et Wetter	55	16
De Haan	163	63
Prins	5	3 [plus une chez une syphilitique]
Sutherland et Mitra	49	9
Hirsch	78	28
Quéry	25	14
De Jong et Martin	16	5

Aux indications données par ces chiffres, il faut ajouter les conclusions de certains auteurs qui viennent encore les confirmer : Aucun d'entre eux, à notre connaissance, ne signale la fréquence particulière de réactions de Wassermann positives, au cours du paludisme chronique. Par contre, Bœhm à propos de 46 observations variées déclare que dans les cas chroniques la réaction est toujours négative. De Jong et Martin, comme nous le disions précédemment, affirment après enquête portant sur plus de 300 cas que presque toujours la réaction n'est positive que chez les syphilitiques et l'exception qu'ils signalent à cette règle ne porte que sur des malades observés au cours d'accès ou dans la période qui les suit immédiatement. Quéry observe que « la positivité de la réaction de déviation du complément est en raison directe de la présence d'hématozoaires ». Enfin M. Jeanselme dont les nombreuses observations ne concernent que des malades examinés en dehors de la période d'accès, n'apporte que des résultats négatifs.

Il semble donc qu'on puisse retenir de toutes ces constatations qu'on n'observe guère de réactions de Wassermann positives dans le paludisme en dehors de l'accès et de la période qui le suit immédiatement, mais que dans ces derniers cas les résultats positifs représentent environ 45 o/o des cas observés.

Voyons maintenant si ce dernier chiffre peut être retenu avec certitude.

Tout d'abord, quelle valeur peut-on accorder aux techniques employées dans la pratique de la réaction ?

Dans l'immense majorité des cas (745 sur 783) les chercheurs se sont adressés à la réaction de Wassermann-type avec comme antigène, l'extrait de foie hérédosyphilitique (Wassermann : 10 cas ; Meyer : 10 ; Bœhm : 46 ; Jaworski et Lapinski : 1 ; Schoo : 38 ; Schüffner : 87 ; Schüffner : 120 ; Bærmann et Wetter : 55 ; Hirsch : 78 ; de Jong et Martin : plus de 300, etc. ; ces derniers auteurs ont le plus souvent utilisé parallèlement la réaction de Bauer-Hallion au sérum non chauffé). Nous ne savons pas toujours si l'antigène utilisé dans ces réactions était un extrait aqueux, alcoolique, ou acétonique de foie hérédosyphilitique : ce point paraît cependant présenter une grande importance surtout sous les tropiques. En effet, Schüffner, dans l'article signalé précédemment, distingue avec soin les cas où l'antigène utilisé était un extrait aqueux de ceux où on employait des extraits alcooliques ou acétoniques. Par la première méthode le pourcentage des réactions positives était de 79 o/o ; il tombait à 8 o/o dans le deuxième cas. Schüffner en conclut à la nécessité de n'utiliser comme anti-

gènes dans les régions tropicales que des extraits alcooliques ou acétoniques.

Quelques auteurs ont fait appel à une autre technique : Prins (4 cas) utilise comme antigène le cœur d'homme, le cœur de cobaye ; Nanu-Muscel et Titu Vasiliu (12 cas) emploient également un extrait éthérique de cœur humain concurremment avec la méthode de Hecht. Bénard utilise un procédé personnel dérivé de cette dernière méthode, bien plus discutée que celle de Wassermann : c'est ainsi que pour Gougerot, le médecin « rejettera comme sujettes à erreur les techniques simplifiées de Hecht et ses succédanées » alors que, par exemple, Leredde lui accorde une assez grande valeur. Mathis et Heymann dans les 22 cas qu'ils ont groupés, ont utilisé la technique de l'Institut Pasteur de Lille. On peut remarquer que les auteurs dont les conclusions sont nettement négatives même en qui ce concerne la période d'accès palustre ont utilisé des techniques s'écartant plus ou moins de celle de Wassermann. Or, de l'avis de presque tous ceux qui ont l'occasion de pratiquer des séro-réactions, c'est cette méthode qui offre le plus de garanties et comme le dit Bénard lui-même : « Il reste d'ailleurs bien certain que c'est encore à la réaction de Wassermann primitive que l'on doit accorder le plus de crédit et qu'on doit toujours recourir en cas de doute ». Il est donc très important de constater que presque tous les auteurs mentionnés ici ont fait appel à cette technique. Nous regrettons seulement de n'avoir pu toujours nous procurer des renseignements précis, d'une part sur la nature de l'extrait de foie employé comme anti-

gène, d'autre part, sur l'existence ou non de réactions de contrôle, et, au point de vue de l'interprétation des résultats de la réaction, sur la façon dont on a déterminé le point où commence l'hémolyse. Ces diverses objections ne sont pas sans enlever quelque valeur aux chiffres cités.

Des objections d'un autre ordre viennent encore à l'esprit : La plupart des auteurs ont pris soin, tant par l'interrogatoire de leurs malades que par un examen minutieux, d'éliminer les autres affections qui pourraient cœxister avec le paludisme et intervenir dans les résultats de la séro-réaction : il n'en est pas moins vrai, comme d'ailleurs certains d'entre eux ne manquent pas de le constater, qu'il y a là une cause d'erreur possible, surtout en ce qui concerne la syphilis latente. Il faut surtout en tenir compte lorsqu'il s'agit, comme dans les cas de de Haan, d'indigènes des Tropiques dont l'interrogatoire est particulièrement malaisé.

Enfin les conditions climatériques interviennent peut-être pour modifier l'aspect de la réaction.

En plus des remarques que nous avons faites concernant le choix de l'antigène, il nous faut signaler les observations suivantes de de Jong et Martin : « En ce qui concerne la réaction de Wassermann type, nous avons constaté comme tous les auteurs la variabilité et la fragilité de l'alexine dans un climat chaud. Cette notion est classique, mais on a affirmé que l'alexine se stabilisait et pouvait être conservée. Dans un climat chaud, cela nous a paru imprudent d'après notre expérience estivale à Nice. On peut objecter que les observations que nous

avons groupées ont été prises dans des contrées très diverses. Certaines l'ont été dans des régions tropicales, d'autres en France, en Italie, en Allemagne, en Hollande, etc... et dans ces conditions les remarques de de Jong et Martin ne peuvent pas s'appliquer spécialement au paludisme.

Quoi qu'il en soit ces diverses objections ont, croyons-nous, une assez grande importance et nous obligent à ne pas tenir strictement compte de ce pourcentage de 45 o/o qui comme dans toute statistique trop précise est sujet à des critiques justifiées. Cette remarque s'impose d'autant plus que la qualité des observations importe infiniment plus que leur nombre. C'est ainsi que comme conclusion de leur article très précis et détaillé, de Jong et Martin nous apportent un pourcentage 31 o/o environ de réactions positives — ou apparemment telles — à la période d'accès fébrile, inférieur au chiffre moyen que nous avons obtenu.

Nous pensons cependant que si ces objections nous obligent à faire certaines réserves sur les chiffres mêmes que nous avons obtenus, elles ne touchent en rien aux conclusions d'ensemble. En effet les causes d'erreur (techniques variées, parfois sujettes à critiques ; renseignements souvent insuffisants sur leur compte ; possibilité de syphilis latentes ou d'autres affections associées au paludisme ; conditions climatériques parfois défavorables à l'emploi de certaines techniques) sont les mêmes pour un même cas : on n'en observe pas moins des variations telles dans le signe de la réaction qu'un résultat franchement positif en plein accès paludéen devient

souvent franchement négatif peu de temps après. Cette constatation suffit, croyons-nous, à justifier l'ensemble des résultats que nous avons enregistrés.

Voyons maintenant comment paraît se comporter la réaction de Wassermann vis-à-vis des diverses formes du paludisme aigu. Les résultats peuvent être réunis dans le tableau ci-dessous :

Formes du Paludisme aigu	Nombre de cas observés	Réactions positives	Pourcentage
Fièvre tierce	257	127	49 pour cent
Fièvre quarte	23	14	60 —
Fièvre tropicale	217	84	38 —
Fièvres tierce + tropicale.	14	8	57 —
Fièvres tierce + quarte	2	0	0 —
	513	233	

Nous pouvons ajouter à ce tableau quelques particularités déjà signalées : Bœhm a toujours trouvé la réaction de Wassermann négative dans les cas de tierce maligne. Schoo à propos de 38 cas variés de paludisme aigu ayant donné 22 résultats positifs, note qu'aux 16 cas de fièvre tierce observés répondent 9 résultats positifs. Sutherland et Mitra dans leur statistique de 49 cas distinguent 32 tierces bénignes et 17 tierces malignes avec, comme résultats positifs, respectivement 7 (pourcentage : 22 o/o) et 2 (pourcentage 12 o/o seulement) et Werner sans donner les mêmes détails déclare également que la réaction de Wassermann est plus souvent positive dans la tierce bénigne que dans la tierce maligne.

Il nous reste après ces remarques, à voir au bout

de combien de temps une réaction, de positive qu'elle était pendant l'accès, devient négative. Il est impossible de donner de très grandes précisions à ce sujet : certains auteurs ayant pratiqué des réactions en séries, ont pu noter très exactement le moment où s'est produit un changement net dans le signe de la réaction, tout en observant les diminutions graduelles de son intensité lorsqu'elle passe du positif au négatif; d'autres auteurs n'ont pu pratiquer la réaction qu'un petit nombre de fois chez un même sujet : ils l'ont fait dans un délai fixé à l'avance et leurs résultats sont très approximatifs. Nous pouvons cependant retenir que dans un certain nombre de cas (2 de de Blasi ; 12 de Baermann et Wetter ; 9 de Sutherland et Mitra) la réaction redevint négative, sitôt après l'accès ; mais qu'il est signalé dans la grande majorité des observations que la réaction reste positive après la chute de la fièvre pendant un temps variable de une semaine à deux mois, c'est-à-dire en moyenne un mois à six semaines. Ce changement dans le signe de la réaction de Wassermann coïncide souvent avec la disparition du parasite du sang. A noter que le traitement quinique a presque toujours été suivi, pendant cette période. On signale parfois la persistance d'une réaction positive pendant de longs mois et Bærmann et Wetter se demandent s'il ne s'agit pas dans ces cas de syphilis latentes. Enfin, point particulier, de Haan a remarqué qu'une réaction, positive pendant l'accès, devenue négative après, peut redevenir positive au cours d'une récidive.

Donc, pratiquement, au cours d'une crise fébrile

de paludisme, le diagnostic est généralement trop facile à poser pour que l'apparition d'une réaction de Wassermann positive du fait même de la malaria, puisse être une cause d'erreur ; mais dans la période qui suit immédiatement l'accès, il peut n'en être plus de même. C'est pourquoi la plupart des auteurs qui ont étudié cette question pensent qu'en région infestée par l'hématozoaire, il peut être prudent lorsqu'une réaction de Wassermann apparaît positive, surtout chez un malade qu'on n'a pas eu l'occasion de suivre beaucoup dans les jours précédents, de refaire une séro-réaction après un mois à six semaines de traitement quinique, si l'on veut pouvoir l'interpréter en toute confiance. D'ailleurs Wassermann lui-même est le premier à conseiller dans ces cas, pour éviter une erreur, de refaire la réaction après une cure quinique de six semaines (1).

1. Wassermann et C. Lange, cités par Gougerot (dans *La Syphilis en clientèle*, p. 598).

CHAPITRE VI

Essais d'explication de ces faits

Ces faits étant dûment constatés, peut-on s'expliquer les raisons de l'apparition d'une réaction de Wassermann positive, au cours du paludisme, et cela à l'exclusion de toute autre maladie concomitante.

Un premier point, d'ordre général, doit être noté : contrairement à l'opinion qu'on s'en était faite, lors de son apparition, la réaction de Wassermann ne se rattache que bien vaguement aux phénomènes décrits par Bordet et Gengou. On a complètement renoncé à l'hypothèse suivant laquelle anticorps et antigènes syphilitiques se combineraient à la façon d'anticorps et antigènes microbiens et chacun sait qu'une réaction de Wassermann peut être pratiquée avec un antigène non syphilitique. « Il semble, » dit Joltrain, — et c'est actuellement l'opinion courante — « qu'on doive plutôt attribuer la réaction de Wassermann à la présence dans le sérum et dans le liquide céphalo-rachidien des individus atteints de syphilis, de certaines substances composées non protéiques, ou albumines (et dans un état moins stable que les sérums témoins), qui en présence des sels biliaires et lipoïdes du foie, précipitent et déterminent la fixation du complément hémolytique. Cette concep-

tion trouve un appui dans le fait, que nous avons signalé, de la haute teneur en substances albuminoïdes des sérums syphilitiques, qu'on met en évidence par la recherche de l'indice réfractométrique. Ainsi, disait récemment le professeur Widal dans son cours à la Faculté, la réaction de Wassermann nous apparaît aujourd'hui comme due à l'action des lipoïdes de l'antigène sur les albumines et les sels du sérum et du liquide céphalo-rachidien syphilitiques (1). »

Dans ces conditions, il est bien moins surprenant de voir se produire des réactions positives en dehors de toute syphilis puisqu'il ne s'agit pas là de phénomènes véritablement spécifiques. Mais peut-on expliquer leur apparition au cours de certaines affections telles que le paludisme plutôt que dans d'autres cas ? Et tout d'abord qu'observe-t-on de particulier à l'examen du sang d'un paludéen, au cours d'une atteinte aiguë de la maladie ? C'est essentiellement l'anémie dont on trouve la description dans tous les traités classiques, comme celui de MM. Bezançon et Labbé. Le paludisme est, en effet, une affection déglobulisante, où la perte globulaire est intense et rapide, proportionnelle à la gravité et en rapport avec la forme de la maladie. Au cours du paludisme aigu, un premier accès peut faire tomber le nombre des globules à 1 million ; ce premier accès est le plus déglobulisant ; les suivants ont une action moins intense, mais bien que la régénération sanguine commence au cours même de l'accès fébrile,

1. Joltrain, *Nouvelles méthodes de séro-diagnostic*, p. 144-145.

« leur action peut s'ajouter pour produire une anémie profonde et rapide. Dans les cas prolongés, Ewing distingue trois périodes :

« 1° Durant les trois ou quatre premiers jours, la perte globulaire est très rapide ; elle atteint 1 million 1/2 à 2 millions ;

« 2° Pendant les rechutes et les intervalles d'apyrexie, la déglobulisation progresse plus lentement ;

« 3° Quand le sujet est très anémique, les rechutes déglobulisent moins et la régénération globulaire active produit des oscillations dans le nombre des globules. » La régénération est parfois si intense qu'on peut observer une augmentation au lieu d'une diminution des globules après un accès. »

Quant au degré de la résistance globulaire dans le paludisme, il est sujet à discussions. Crespin et Ali Zaky notent une diminution de la résistance globulaire en général, celle-ci se relevant légèrement et d'une manière constante pendant l'accès pour atteindre le fastigium au moment de l'acmé thermique : le taux est alors au voisinage de la normale ou un peu au-dessus ; la résistance globulaire s'abaisse avec la chute de la température, revenant peu à peu au chiffre normal, si l'apyrexie devenait définitive.

Netter signale une augmentation de la résistance au cours de l'accès ; Garin et Girard une diminution légère pendant l'accès, la résistance redevenant normale pendant la période apyrétique.

Pour May, au contraire, l'accès fait remonter la résistance globulaire. Enfin, l'opinion de Jean Baur, Bocea et Tulasne se rattache à l'opinion classique

suivant laquelle la résistance globulaire est diminuée chez les paludéens à toutes les périodes.

Ceci étant, comment expliquer l'anémie paludéenne. Pour MM. Bezançon et Labbé : « La destruction directe par le parasite ne suffit pas à expliquer l'anémie... En effet, Dionisi a montré qu'il n'y a pas de rapport entre le nombre des parasites et le degré de l'anémie. En outre Kelsch, Dionisi, Ewing ont montré que l'anémie pouvait encore progresser dans les périodes d'apyrexie entre les accès, après que les parasites avaient disparu du sang. Viola a montré l'augmentation de résistance des globules rouges chez les paludéens. Il faut donc invoquer une autre cause pour expliquer la déglobulisation ; Ewing émet l'opinion qu'elle est due en grande partie à une toxine paludéenne qui communiquait au plasma sanguin une action globulicide. »

Marcel Aynaud, dans une communication récente, affirme à son tour qu'il n'y a pas de rapports réguliers entre l'évolution de la maladie et celle du parasite.

Du rapprochement des observations faites sur le mécanisme de la réaction de Wassermann, avec les modifications sanguines constatées dans le paludisme, certains auteurs ont déduit des essais d'explication des faits qui nous intéressent ici.

C'est ainsi que pour Aimé et Lochelongue « la réaction de Wassermann tout au plus doit être regardée comme une réaction hémo-parasitaire subordonnée à une modification des globulaires dans le sang, sous l'influence de divers parasites ». De son côté, Louis Bory a apporté à la Société de Biologie des renseignements importants concernant

ce point particulier. Pour lui, dans la réaction de Wassermann la fixation n'est pas liée à la présence d'une substance d'origine parasitaire ou d'un corps spécial développé sous l'influence du parasite. « Elle est due simplement sans doute à une modification quantitative des albumines du sérum, plus particulièrement de la globuline. » Bory est arrivé à ces conclusions après toute une série d'observations. Il a fait une expérience préliminaire permettant de réaliser *in vitro* une réaction typique sans intervention de sérum spécifique, en le remplaçant par une solution pure d'une globuline animale (de cheval par exemple) dans l'eau physiologique.

Il lui a suffi d'augmenter progressivement les doses de globuline dans le système pour obtenir tous les degrés de l'échelle colorimétrique de MM. Jeanselme et Vernes. Il pense que la globuline n'intervient pas seule, la sérime jouant également un rôle important, mais moins spécifique, et qu'il est facile de transformer un sérum positif en augmentant la proportion des deux substances albuminoïdes.

« Enfin tout cela confirme ce que l'on soupçonnait déjà, à savoir que le signe de Wassermann constitue une simple réaction morbide et non pas un phénomène d'immunité. Pratiquement, il n'en constitue pas moins le reflet utile à connaître pour suivre et mesurer l'évolution du mal. » Dans une nouvelle communication à la Société de Biologie, Louis Bary déclare que « l'excès de globuline peut donc être considéré *a priori* comme caractérisant les sérums spécifiques ».

Enfin, Touraine étudiant cette question dans un

article — non encore paru — nous autorise à dire que selon lui, il faut tout d'abord remarquer que les cas de réactions de Wassermann positives dans le paludisme sont signalés au cours de cette maladie surtout à la période de destruction globulaire qui précède immédiatement l'accès fébrile et l'accompagne à son début. Au cours de cette période d'anémie — qu'il faut distinguer nettement des anémies par anhématopoièse, — les substances constitutives del'hématie sont mises en liberté dans la circulation. Ces substances sont de deux ordres : d'une part une substance albuminoïde du type des globulines : la globine, dérivée de l'hémoglobine ; d'autre part des lipoïdes : lécithine et surtout cholestérine. Et Touraine notant par ailleurs le rôle important joué par les globulines et par la cholestérine dans le mécanisme de la réaction de Wassermann, s'explique ainsi le fort pourcentage de réactions positives observé à la période de déglobulisation du paludisme aigu. Ces conclusions de Touraine s'accordent donc en ce qui concerne le rôle des globulines avec les observations précitées de Bory et d'Aimé et Lochelongue. La question de la cholestérinémie, relativement peu étudiée jusqu'ici dans le paludisme amène les auteurs qui s'en sont occupé à des conclusions discordantes. Porak, dans une communication à la Société de Biologie signale une hypocholestérinémie constante à la période d'état des fièvres continues palustres (paludisme primaire). Le paludisme secondaire présenterait deux types opposés : dans l'un il y aurait diminution de la cholestérine dans le sérum sanguin, dans l'autre augmentation. Mais il faut

remarquer que ces recherches de Porak n'ont pas été sériées en examens faits avant, pendant, après l'accès. Cette distinction avait été faite dans les travaux antérieurs (1912), de Crespin et Bégut, qui observent une augmentation relative de la cholestérine dans le sérum sanguin au cours des accès.

Crespin et Ali Zaky reprenant ces recherches sur les mêmes bases signalent en 1919 les résultats de 30 observations. Elles confirment celles de 1912. Pour ces auteurs, la cholestérinémie descend au-dessous de la normale avant l'accès, elle augmente légèrement au moment de l'accès, arrivant au voisinage de la normale, la dépassant parfois et retombant à un chiffre bas si l'apyrexie n'est pas définitive. Crespin et Ali Zaky considèrent la cholestérinémie comme un « procédé de défense de l'organisme comme dans la typhoïde, la pneumonie, mais à l'encontre des démonstrations de Chauffard, Grigaut et Guy-Laroche pour ces maladies, dans le paludisme c'est pendant l'élévation thermique que la cholestérinémie s'accuse ».

En résumé, l'idée qu'on se fait actuellement du mécanisme de la réaction de Wassermann — qui n'est pas un phénomène d'immunité — permet de comprendre qu'une réaction peut très bien être positive en dehors de toute syphilis. Les modifications observées dans la constitution du sérum des paludéens à la période d'accès de la maladie — modifications portant surtout sur les substances albuminoïdes et peut-être sur la cholestérine, s'accordent également avec ce que nous savons des causes favorisantes de la réaction.

CONCLUSIONS

I. — Le paludisme peut, à lui seul, provoquer l'apparition de réactions de Wassermann positives, dans le sang.

II. — Ce fait n'est guère signalé au cours du paludisme chronique.

III. — Il est surtout net pendant l'accès de paludisme et durant la période de un mois à six semaines qui suit cet accès.

Le nombre des cas observés donnerait un pourcentage d'environ 45 o/o ; faute de renseignements toujours suffisamments précis, ce chiffre ne peut être retenu en toute certitude.

IV. — Ces diverses constatations paraissent s'appliquer à toutes les formes du paludisme aigu. Peut-être cependant la réaction est-elle moins souvent positive dans les formes malignes que dans les autres.

V. — Dans les cas suscités, la réaction de Wassermann redevient parfois négative au moment où le parasite du paludisme disparaît du sang.

VI. — Le traitement quinique paraît avoir une action très nette sur cette transformation d'une réaction positive en une réaction négative.

VII. — Les réactions positives au cours du paludisme n'étant le plus souvent signalées qu'à un moment où cette maladie se différencie toujours très nettement de la syphilis, la valeur de la séro-réaction

en tant que procédé diagnostique de cette dernière affection n'est pas diminué de ce fait, sauf peut-être en ce qui concerne la période de un mois à six semaines qui suit l'accès.

VIII. — Les observations précédentes contribuent à porter atteinte à l'opinion suivant laquelle une réaction de Wassermann ne saurait en aucun cas être positive en dehors de la syphilis. Elle permet, une fois de plus, d'affirmer qu'une réaction de Wassermann pratiquée suivant une excellente technique comme dans la méthode de Wassermann type, constitue lorsqu'elle est positive un excellent signe de syphilis, mais qu'on ne peut, à l'aide de ce seul symptôme, établir le diagnostic ferme de cette affection.

IX. — Pratiquement, dans les régions où le paludisme sévit particulièrement, il conviendra surtout, chez les sujets impaludés, de pratiquer la réaction de Wassermann après une cure quinique d'environ six semaines, pour pouvoir en toute certitude faire d'un résultat positif, un signe de syphilis.

X. — Le mécanisme de l'apparition d'une réaction de Wassermann positive, du fait du paludisme, n'est pas nettement élucidé. On peut se demander si la destruction globulaire qui se produit au début de l'accès paludéen n'est pas une des causes importantes de ce phénomène.

Vu : le Président de la thèse,
JEANSELME

Vu : le Doyen
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

Aimé et Lochelongue. — Paludisme larvé et réaction de Wassermann (Société médicale des Hôpitaux, 1918, p. 968).

Baermann et Wetter. — La réaction de Wassermann-Neisser-Brücke dans les tropiques (Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1910, 2 B., p. 1538).

Bénard (René) et Pinard (Marcel). — La réaction de Bordet-Wassermann en sérum frais. Sa valeur pour le diagnostic (Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp., 6 juin 1919, et la conduite du traitement de la syphilis).

Bénard (René). — La réaction de Wassermann a-t-elle encore quelque valeur (L'Hôpital, novembre 1919 (B) n° 11, p. 188).

Bœhm. — Malaria und Wassermannsche Reaktion (Münch. medizin. Wochenschrift, 20 avril 1909, n° 16, p. 828).

— Malaria und Wassermannsche Reaktion (Malaria, t. I, f. 3, mai 1909, p. 191-197).

— Hæmatologische Studien bei malaria (Arch. f. Sch. u. Aropenhyg., t. XXII, mars 1918, p. 49-55). Analyse dans le Bulletin de l'Institut Pasteur, 1918, p. 609.

Blasi (de). — Dans Atti della Societa per gli Studi della malaria, t. X. Rome, 1910, p. 723-730. Analyse dans le Bulletin de l'Institut Pasteur, 1911, p. 572.

Haan (de). — Uber das Vorkommen der Wassermannschen. Reaktion bei akuten Malariakrankheiten in den Tropen (Arch. f. Sch. u. Tropenhyg., B. 17, n° 20, 1913, p. 693).

Hirsch (S.). — Uber den Ausfall der Wassermannreaktion bei malaria (Zeitschr. f. Hyg., t. 84, 1917, p. 323).

Jaworski et Lapinski. — Uber das Schwinden der Wassermann-Neisser-Brückschen Reaktion bei syphilitischen Erkrankungen und einige strittige Punkte derselben (Wien. Klin. Wochenschrift, 1909, n° 42, p. 1443).

Jong (de) et Martin. — Paludisme et réaction de Bordet-Wassermann (Presse médicale, 25 octobre 1917).

Jong (de).— Paludisme et réaction de Bordet. Wassermann. (Bull. et mém. Soc. méd. des Hôpitaux, 10 janvier 1919, p. 3).

Masucci (M.).— Sulla reazione di Wassermann nella malaria (La nuova rivista clinica terapeutica, Anno XVI, 1913, p. 285).

Mathis (C.) et Heymann (P.). — Réaction de Wassermann dans le paludisme. Hanoï, oct. 1914 (Bulletin de la Société de pathologie exotique, 1915, p. 258).

Nanu Muscel et Titu Vasiliu. — La réaction de Wassermann dans la malaria (Réunion de la Société de biologie de Bucarest, 30 décembre 1909 ; dans Société de biologie, 1909, (?), p. 181).

Prins. — Malaria en reactie van Wassermann (Nederland Tijdschr. v. Geneesk. Amsterdam. Vol. 2 B., 1916, p. 893-902).

Quéry. — Paludisme et réaction de déviation du complément (Soc. de path. comparée, 8 mai 1917).

Schoo. — Over positieve réactie van Wassermann bij. malaria (Nederl. Titdschr. v. Geneeskunde, fas. I, nº 5, p. 295, 1910). Analyse dans le Bulletin de l'Institut Pasteur, 1910, p. 810.

Schüffner. — Die Wassermannsche reaktion bei ulcus tropicum und der Wert der verschiedenen antigene in den Tropen (Zeitschrift für Hygiene, 1912, p. 362).

Sutherland et Mitra. — The Wassermann reaction in malaria, kala-azar and Leprosy (Indian Journ. of. med. Res., t. II, nº 4, avril 1915, p. 984-989). Analyse dans le Bulletin de l'Institut Pasteur, 1915, p. 422.

Werner (H.). — Uber die Behandlung der malaria suit Ehrlich. Hata 606 und über Chininresistenz bei malaria (Arch. f. Sch. un. Troper Hyg., t. XV, f. 5, mars 1911, p. 141-155). Analyse dans le Bulletin de l'Institut Pasteur, 1911, p. 871.

Armand, Delille, Abrami, Lemaire et Paissean. — Le Paludisme macédonien. Paris 1917.

Aynaud (Marcel). — Contribution au mécanisme de l'accès palustre (C. R. Société de Biologie, 1918, p. 485).

Baur, Bocca et Tulasne. — Résistance -globulaire, paludisme et quinine (Bull. et mém. Soc. Méd. des Hôp., 1918, p. 250).

Bénard. — Nouveau procédé de réaction de Wassermann simplifiée. La méthode extemporanée. Technique (C. R. Société de Biologie, 1918, p. 481).

Bezançon et Labbé. — Traité d'hématologie, 1904.

Blasi (de). — Sulla deviazione del complemento nella malaria (Ann. d'Ig. Sper., f. 4, p. 677-688. Analyse dans le Bulletin de l'Institut Pasteur, 1908, p. 197).

— Modificazioni prodotte dal chinino nell' emolisi da siero di malarici « in vitro » (Ann. di med. nav. e. colon. v. XIV, t. II, f. 2, août 1908. Analyse dans Bull. Inst. Past., 1909, p. 124).

— Emolisine e sostauzi con azione anti-emolitica nel siero dei malati (Atti della S. per gli St. della m., t. IX. Roma, 1908, p. 666, Analyse dans Bull. Inst. Past. 1908, p. 1050).

— Dans Atti della S. per gli St. della m., t. X. Rome, 1909. (Analyse dans Bull. Inst. Past., 1910, p. 129).

— Ulteriori ricerche sulla dimostrazione di sostauze emoliticke nel siero di saugue dei malarici (Malaria, t. II, f. 3, p, 119, juillet 1910. Analyse dans Bull. Inst. Past., 1910, p. 811).

Bory (Louis). — Sur la nature des composants de la sigma-réaction (C. R. Soc. de Biologie, 1918, p. 128).

— Rôles respectifs de la sérine et de la globuline dans la sigma-réaction (C. R. Soc. de Biologie, 1918, p. 247).

Châtenoud. — L'importance du paludisme macédonien en France, du fait de la guerre. (Thèse de Paris, 1917-1918, t. IV, n° 136).

Comby. — Wassermann et chorée (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp., 1915, p. 666).

Crespin et Ali Zaky. — Physiologie pathologique de l'accès palustre. Courbe de l'hémolyse et de la cholestérinémie (C. R. Soc. de Biologie, 1919, n° 6, p. 216).

Ehlers et Bouret. — Réaction de Wassermann dans la lèpre (Bul. Soc. Path. Exot., 10 novembre 1909).

Garin et Girard. — Recherches hématologiques chez les paludéens entre les accès et pendant les accès (C. R. Soc. de Biologie, 1917, p. 840).

Gauthier (M.). — La réaction de Bordet-Wassermann est-elle une réaction spécifique. (Thèse de Paris, 1919, t. XIII, n° 64).

Gérard (P.). — Thermolabilité des anticorps syphilitiques (C. R. Soc. de Biologie, 1918, p. 835).

Etude comparative du séro-diagnostic de la syphilis par la réaction de Wassermann sensibilisée et par la

réaction au sérum non chauffé (C. R. Société de Biologie, 1918, p. 124).

Gougerot. — La syphilis en clientèle (Maloine, 1914).

Joltrain. — Nouvelles méthodes de séro-diagnostic (Maloine, 1916).

Journal médical français. Le Paludisme, t. VII, *bis* 1918, n° 1.

Lacapère. — Le traitement de la syphilis, p. 116.

Lœderich et Bory. — La réaction de Bordet-Wassermann dans la scarlatine et la rougeole (Bull. et Méd. Soc. méd. des Hôp., 1919, n° 18).

Lambling. — Précis de Bio-Chimie.

Lapointe et Marbais. — Blessures de guerre graves à flore microbienne multiple et dégénérescence syphilitique du foie (C. R. Soc. de Biologie, 1918, p. 1111).

Laveran. — Paludisme (dans Traité de Brouardel-Gilbert, t. V, 1905).

— Traité de Paludisme, 1907.

Leredde. — Etudes sur le séro-diagnostic et le traitement de la syphilis (Maloine, 1913).

Leredde et Rubinstein. — Quelle valeur le praticien doit-il accorder à la séro-réaction de la syphilis ? (Journal des Praticiens, 2 juin 1917).

Lesieur, Massia et Aigrot. — Réaction de Bordet-Wassermann dans l'épilepsie et l'idiotie (C. R. Soc. de Biologie, 1917, p. 910).

Letulle, Bergeron et Lépine. — La réaction de Wassermann chez les tuberculeux (Bull. Acad. Méd., 1914, p. 596).

Letulle et Bergeron. — La réaction de Wassermann dans les maladies chroniques (Bull. Acad. Médec., 1916, p. 204-209).

Louste et Montlaur. — Rôle de la cholestérine dans la réaction de Wassermann par Louste et Montlaur (Soc. Méd. des Hôp., 1913, p. 467).

Mathis et Heymann. — Réaction de Wassermann dans la lèpre (Bull. Soc. Path. exotique, 1915, p. 252).

Mauriac (P.). — La séro-réaction de Wassermann. Conclusions sur 300 cas (C. R. Soc. de Biologie, 1909, p. 666).

May (Etienne). — Recherches sur la résistance globulaire des paludéens (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp., 1918, p. 193).

Milian. — La nature syphilitique de la chorée. Discussion (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp., 1912, p. 628).

Montreuil (Mlle). — La réaction de Wassermann. Thèse de Paris, 1909.

Moricand. — Contribution à l'étude de la réaction de Wassermann chez les aortiques. Thèse de Paris, 1914.

N. F. — Une réaction de Wassermann positive a-t-elle une valeur absolue ? (Journal des Praticiens, 20 juin 1914.)

Œttinger, Marie et Baron. — Méningite saturnine et réaction de Wassermann (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp., 1914, p. 349).

Paisseau. — Les acquisitions concernant le paludisme pendant la guerre (Progrès Médical, 27 septembre 1919, n° 39).

Photinos et Michaelidès. — La séro-réaction de Wassermann et la cuti-réaction de Pirquet dans la lèpre (Lepra, t. XII, n° 4). Analyse dans Bull. Inst. Past., 1913, p. 20.

Picado. — Influence des injections intraveineuses de collargol sur la réaction de Wassermann (C. R. Soc. de Biologie, 1917, p. 327).

Porak. — La cholestérinémie dans le paludisme (C. R. Soc. de Biologie, 1918, p. 311).

— Corrélation de la cholestérinémie et du pronostic dans certaines conditions cliniques et expérimentales (C. R. Soc. de Biologie, 1919, p. 123).

Ravaut. — Les erreurs d'interprétation de la réaction de Wassermann (Annales de dermatologie, 1914-1915, p. 285).

— Que peut-on demander à la réaction de Wassermann ? (Journal médical français, décembre 1918.)

Rieux. — Précis d'Hématologie et de Cytologie (Coll. Testut, 1911).

Ronchèse. — La réaction de Bordet-Wassermann pour le séro-diagnostic de la syphilis (Masson, 1919).

Rubinstein et Radossavlievitch. — Séro-diagnostic de la syphilis. Méthodes de précipitation. Nature de la réaction de Wassermann (C. R. Soc. de biologie, 1918, p. 1145).

Sotiriadès (D.). — L'Azotémie et la séro-réaction de Bordet. Wassermann (C. R. Soc. de biologie, 1918, p. 176).

Thibierge. — Les méfaits de la réaction de Wassermann (Presse médicale, 28 novembre 1918).

Weill (P.-E). — La réaction de Wassermann dans les splénomégalies chroniques (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp., 1919, n° 5-6).

TABLE DES MATIÈRES

Pages

CHAPITRE PREMIER. — Opinions diverses sur la valeur de la réaction de Wassermann..... 9

CHAPITRE II. — Maladies qui, en dehors de la syphilis, pourraient déterminer l'apparition de réactions de Wassermann positives. Le Paludisme. 15

CHAPITRE III. — Réactions de Wassermann négatives dans le paludisme..... 21

CHAPITRE IV. — Réactions de Wassermann plus ou moins fréquemment positives dans le paludisme..... 24

CHAPITRE V. — Résumé et critique des observations précédentes..... 40

CHAPITRE VI. — Essais d'explications de ces faits. 50

CONCLUSIONS..... 57

BIBLIOGRAPHIE..... 59

Imp. de la Faculté de Médecine, 15, rue Racine, Paris — 4521-20